

## Streszczenie

Otyłość jest głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju wielu powikłań, m.in. sercowo-naczyniowych, oddechowych, neurologicznych i endokrynnych. Ryzyko wystąpienia tych powikłań jest związane z ilością tkanki tłuszczowej, jej lokalizacją oraz czasem trwania choroby podstawowej. Towarzyszące otyłości zmiany strukturalne tkanki tłuszczowej, prowadzą do zmian ekspresji białek transportujących kwasy tłuszczowe i równowagi lipidowej organizmu. Transport transbłonowy kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej jest wspomagany głównie przez translokazę kwasów tłuszczowych (FAT/CD36), błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (FABPpm) oraz białka transportujące kwasy tłuszczowe (FATP1 i FATP4). Nadmierna masa tkanki tłuszczowej prowadzi również do rozwoju insulinooporności, poprzez nadprodukcję hormonów antagonistycznych wobec insuliny oraz bezpośrednie wydzielanie zwiększonej ilości wolnych kwasów tłuszczowych do krwi.

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej, biorą między innymi udział w adipogenezie i angiogenezie. Enzymy te uczestniczą w rozwoju powikłań otyłości poprzez degradację i przebudowę cząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki tłuszczowej.

Długotrwały dodatni bilans energetyczny prowadzi do rozwoju otyłości oraz powstawania stresu oksydacyjnego w komórkach, nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu oraz nasilenia stanu zapalnego. Wykazano, że stosowanie antyoksydantów, takich jak N-acetylocysteina i kwas alfa-liponowy mają korzystny wpływ na metaboliczne powikłania otyłości. N-acetylocysteina jest pochodną cysteiny, która służy jako prekursor do syntezy zredukowanego glutationu, natomiast kwas alfa-liponowy jest niezbędnym endogennym kofaktorem kompleksu enzymatycznego biorącego udział w wytwarzaniu energii oraz inaktywacji wolnych rodników, a poprzez swoją zredukowaną formę także oddziałuje z reaktywnymi formami tlenu.

Celem pracy była ocena wpływu N-acetylocysteiny lub kwasu alfa-liponowego podczas stosowania diety bogatotłuszczowej na: wybrane parametry osocza (insulina, glukoza, FFA, DAG, TAG); histologię trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej; ekspresję (na poziomie mRNA, jak i białka) transporterów kwasów tłuszczowych (FAT/CD36, FABPpm, FATP1, FATP4) oraz na następczą akumulację kwasów tłuszczowych w wybranych frakcjach lipidowych (FFA, DAG, TAG) w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej; oraz ekspresję (na poziomie mRNA, jak i białka) metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP2 i MMP9) w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej.

Samce szczurów rasy Wistar podzielono losowo na cztery grupy (10 szczurów w każdej grupie): grupa kontrolna (CTRL), grupa z dietą bogatotłuszczową (HFD), grupa z dietą bogatotłuszczową i N-acetylocysteiną (HFD+NAC), grupa z dietą bogatotłuszczową i kwasem alfa-liponowym (HFD+ALA). Przy pomocy metod kolorymetrycznych i ELISA oznaczono stężenie insuliny i glukozy w osoczu. Pobrane próbki tkanki tłuszczowej poddano ocenom immunohistologicznym. Poziomu ekspresji mRNA i białek, FAT/CD36, FABPpm, FATP1, FATP4, MMP2 i MMP9, oceniono odpowiednio za pomocą metod real-time PCR i Western blot. Poziom zawartości lipidów (FFA, DAG i TAG) w osoczu i tkance tłuszczowej oszacowano przy użyciu metody chromatografii gazowo-cieczowej.

Z przeprowadzonych badań wynika, że podaż antyoksydantów podczas stosowania diety bogatotłuszczowej prowadzi do obniżenia masy ciała, poziomów glukozy, insuliny oraz lipidów w osoczu badanych szczurów. Zastosowanie antyoksydantów wpłynęło również na zmniejszenie wielkości adipocytów i ilości makrofagów oraz wzrost ilości komórek CD68 immunopozytywnych, w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej. Ponadto, stosowanie antyoksydantów istotnie wpłynęło na wystąpienie zmian w ekspresji mRNA i białek białkowych transporterów kwasów tłuszczowych w obu depozytach tkanki tłuszczowej. Czterotygodniowa podaż antyoksydantów istotnie obniżyła zawartość lipidów w badanych tkankach tłuszczowych. Wykazano również, że stosowanie antyoksydantów podczas reżimu diety bogatotłuszczowej, istotnie wpłynęło na ekspresję metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej na poziomie mRNA i białka.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki można stwierdzić, że dieta bogatotłuszczowa prowadzi do istotnych zmian w obrazie histologicznym adipocytów, na co się również przekładają zmiany ekspresji białkowych transporterów kwasów tłuszczowych, lipidów oraz metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej. N-acetylocysteina i kwas alfa-liponowy mają różny wpływ na trzewną i podskórną tkankę tłuszczową. Stosowanie antyoksydantów może pomóc w ochronie tkanki tłuszczowej przed szkodliwym wpływem stresu oksydacyjnego, poprzez regulację ekspresji, zarówno transporterów kwasów tłuszczowych, jak i metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej.